

ТОХОПЛАЗМА GONDII КАК ФАКТОР ПРОГРЕССИИ КАНЦЕРОГЕННЫХ ПРОЦЕССОВ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ УРОВНЕ У ПРОМЕЖУТОЧНОГО ХОЗЯИНА

ПАШИНСКАЯ Е.С., СЕМЕНОВ В.М.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №4. – С. 46-52.

TOXOPLASMA GONDII AS A FACTOR OF PROGRESSION OF CARCINOGENIC PROCESSES AT THE MOLECULAR-GENETIC LEVEL IN AN INTERMEDIATE HOST

PASHINSKAYA E.S., SEMENOV V.M.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(4):46-52.

Резюме.

Цель – изучить *Toxoplasma gondii* как фактор прогрессии канцерогенных процессов на молекулярно-генетическом уровне у промежуточного хозяина.

В эксперименте определяли экспрессию протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами – β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* путем ПЦР-анализа в тканях животных с опухолью С6 in situ, зараженных токсоплазмой в разных дозах.

Статистическое сравнение проводили между данными экспериментальных групп в зависимости от дозы заражения и стадии развития паразита.

Выявлено, что токсоплазма может вызывать повышение экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI* в опухоли, легких, печени, селезенки, головного мозга как при инвазии в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на самку), так и при заражении в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на самку). Степень повышения экспрессии протоонкогенов находится в прямой зависимости от дозы и стадии развития паразита.

Заражение самок крыс с глиомой тахизоитами токсоплазм приводит к снижению экспрессии антионкогена *TP53* в тканях глиомы, легких, печени, селезенки, головного мозга самок крыс. Снижение экспрессии *TP53* зависит от дозы заражения и стадии развития токсоплазм.

Заключение. Экспериментальный токсоплазмоз вызывает повышение экспрессии протоонкогенов *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF* и снижение экспрессии антионкогена *TP53*, что может привести к развитию агрессивных бластомогенных процессов в тканях млекопитающих.

Ключевые слова: глиома, токсоплазма, *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF*, *TP53*, крыса.

Abstract.

Objectives. To study *Toxoplasma gondii* as a factor of carcinogenic processes progression at the molecular-genetic level in an intermediate host.

Material and methods. In the experiment, the expression of the proto-oncogenes survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and anti-oncogene *TP53* was determined in comparison with the reference genes – β -actin (*ACTB*) and *GAPDH* by means of PCR analysis in the tissues of animals with C6 tumor in situ infected with toxoplasma in different doses.

A statistical comparison was made between the data of the experimental groups, depending on the dose of infection and the stage of the parasite development.

Results. It has been revealed that toxoplasma can cause an increase in the expression of survivin (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI* in the tumors, lungs, liver, spleen, brain, both when invaded at a dose of 25 toxoplasma tachyzoites per 1 g of body weight (5000 tachyzoites per female) and when infected at a dose of 50 toxoplasma tachyzoites per 1 g of body weight (10000 tachyzoites per female). The degree of an increased expression of proto-oncogenes is directly dependent on the dose and stage of the parasite development.

Infection of female rats having glioma with toxoplasma tachyzoites leads to a decrease in the expression of the anti-oncogene *TP53* in the tissues of glioma, the lungs, liver, spleen, and brain of female rats. The decrease in the expression of *TP53* depends on the dose of infection and the stage of toxoplasma development.

Conclusions. Experimental toxoplasmosis causes an increase in the expression of *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF* and a decrease in the expression of the anti-oncogene *TP53*, which can lead to the development of aggressive blastomogenic processes in mammalian tissues.

Key words: glioma, toxoplasma, *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF*, *TP53*, rat.

Новообразования различного генеза могут возникать при нарушении тканевого роста с бесконтрольным увеличением числа клеток из-за постоянно или временно воздействующих абиотических и биотических факторов на наследственный аппарат эукариотической клетки. В результате этого процесса могут образовываться мутации в ДНК или РНК, которые влияют на митотическую активность, апоптоз за счет нарушения белкового синтеза посредством воздействия на онкосупрессоры. Это, в свою очередь, приводит к образованию мутантного продукта и запуску канцерогенных процессов [1-4].

Появление злокачественных опухолей и ускорение их роста могут быть спровоцированы воздействием биотических и абиотических факторов.

Злокачественные опухоли дают метастазы. Опухолевые клетки попадают в кровеносные и лимфатические сосуды, образуют опухолевые эмболы, которые уносятся током крови и лимфы от основного узла, задерживаются в капиллярах органов или в лимфатических узлах и там размножаются [5-12].

Рецидивирование опухоли – появление ее на том месте, откуда она была удалена хирургическим путем или с помощью лучевой терапии. Опухоль развивается из отдельных опухолевых клеток, оставшихся в зоне опухолевого поля. Рецидивы опухоли иногда возникают из ближайших лимфогенных метастазов, которые не были удалены во время операции [13-17].

Злокачественные опухоли головного мозга являются одной из причин смертности среди онкологических пациентов. Наибольшую долю среди опухолей головного мозга имеют глиальные опухоли. Отмечено, что глиальные опухоли

возникают чаще всего на фоне нарушения гомеостаза, постоянство которого зависит от работы иммунной, нервной и эндокринной систем, и в последствие получения травмы.

Известно, что излюбленным местом локализации токсоплазм при паразитировании является головной мозг хозяина. В нем она может существовать в различных формах (тахизоит, брадизоит, тканевая циста) в течение всей жизни инвазированного организма [16].

Статистика показывает, что приобретенный токсоплазмоз в большинстве случаев приходится на детский и юношеский возраст человека и выявляется легче, а у взрослых, чаще всего из-за бессимптомного носительства (хроническая форма), паразитоз выявляется реже [18]. Однако это не значит, что на латентное или хроническое течение токсоплазмоза не стоит обращать внимания. Как любой чужеродный фактор, паразит может физически, химически или мутагенно воздействовать на организм хозяина на любом этапе паразитирования. На данный момент не изучено, какую роль токсоплазма играет в процессах уже активированного бластомогенеза.

Цель – изучить *Toxoplasma gondii* как фактор прогрессии канцерогенных процессов на молекулярно-генетическом уровне у промежуточного хозяина.

Материал и методы

Серию номер один проводили с целью выяснения роли паразита в прогрессии бластомогенных процессов путем оценки изменения экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов

(*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* при сформированном экспериментальном канцерогенном процессе в тканях 60 самок крыс в зависимости от срока развития паразита. Животных заражали перорально в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного (5000 тахизоитов на самку) на 7-е сутки после введения опухолевых клеток глиомы C6 *in situ* [19].

Во второй серии эксперимента выясняли вопрос о влиянии *T. gondii* на изменение уровня экспрессии протоонкогенов сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), *GLI*, фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* в сравнении с генами референсами β -актином (*ACTB*) и *GAPDH* во время воспроизведения экспериментального канцерогенного процесса в тканях 60 самок крыс в зависимости от дозы заражения и срока развития токсоплазм. Крыс заражали перорально в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку) на 7-е сутки после введения опухолевых клеток глиомы C6 *in situ*.

Животных всех групп выводили из эксперимента под воздействием эфирного наркоза по графику: на 14-е сутки развития глиомы (7-е сутки после инвазии), 21-е сутки развития опухоли (14-е сутки после инвазии), 28-е сутки развития опухоли (21-е сутки после инвазии), 35-е сутки развития глиомы (28-е сутки после инвазии), 42-е сутки развития опухоли (35-е сутки после инвазии) и 49-е сутки развития глиомы (42-е сутки после инвазии) и проводили забор материала (опухоль, печень, селезенка, легкие, головной мозг).

Статистическое сравнение результатов проводили между данными, полученными в первой серии и второй сериях в зависимости от дозы заражения и стадией развития токсоплазм.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Для получения достоверного результата использовали U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney) или дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Проведенные исследования показали, что у самок с глиомой, инвазированных в дозе 25 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на самку) животного в биоптатах опу-

холи, забранной на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е сутки развития паразита, наблюдалось повышение экспрессии сурвивина (*BIRC5*) от 0,515 до 0,668 относительных единиц; в легких от 0,124 до 0,265 относительных единиц; в тканях печени – от 0,136 до 0,179 относительных единиц; в тканях селезенки – от 0,567 до 0,805 относительных единиц; в головном мозге – от 0,261 до 0,782 относительных единиц. Внутригрупповые отличия отмечены в тканях головного мозга с максимальной выраженностью к 42-м суткам после инвазии животных ($p=0,0173$).

Экспрессия *VEGF* в опухоли самок крыс первой серии показала рост от 0,260 до 0,624 относительных единиц; в легких – от 0,116 до 0,345 относительных единиц; в биоптатах печени – от 0,115 до 0,260 относительных единиц; в селезенке – от 0,576 до 0,615 относительных единиц; в тканях головного мозга – от 0,297 до 0,494 относительных единиц.

При внутригрупповом анализе достоверные отличия выявлены в головном мозге с максимальной выраженностью экспрессии на 28-е сутки после инвазии крыс ($p=0,0077$).

Экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* в ткани опухоли фиксировалась на уровне от 0,418 до 0,693 относительных единиц; в биоптатах легких – от 0,167 до 0,366 относительных единиц; в печени – от 0,123 до 0,268 относительных единиц; в селезенке – от 0,592 до 0,819 относительных единиц; в головном мозге – от 0,254 до 0,734 относительных единиц.

Выявлен рост экспрессии изучаемого гена во всех органах соответственно сроку развития токсоплазмы ($p=0,0051$).

В тканях глиомы животных экспрессия *GLI* достигала от 0,535 до 0,692 относительных единиц; в легких – от 0,632 относительных единиц; в печени – от 0,308 до 0,739 относительных единиц; в биоптатах селезенки – от 0,432 до 0,520; в тканях головного мозга от 0,455 до 0,693 относительных единиц.

В свою очередь, отличия внутри экспериментальной группы в зависимости от стадии развития токсоплазм зафиксированы в легких и печени с максимальной выраженностью экспрессии на 49-е сутки соответственно ($p=0,0051$).

Экспрессия антионкогена *TP53* в тканях опухоли в изучаемой серии отмечалась на уровне от 0,101 до 0,146 относительных единиц; в тканях легких – от 0,039 до 0,214 относительных единиц; в печени – от 0,166 до 0,116 относитель-

ных единиц; селезенке крыс – от 0,115 до 0,806 относительных единиц; в головном мозге – от 0,288 до 0,045 относительных единиц.

Внутригрупповое изучение показало снижение экспрессии антионкогена в легких с 14-х суток после заражения ($p=0,0051$).

В печени самок первой серии внутригрупповой анализ различий не выявил.

В тканях селезенки, головного мозга при внутригрупповом изучении выявлено снижение выраженности антионкогена начиная с 21-х суток после заражения.

При анализе результатов второй серии (инвазия в дозе 50 тахизоитов токсоплазм на 1 г массы тела животного, 10000 тахизоитов на самку) выявлено, что в тканях опухоли экспрессия сурвивина (*BIRC5*) фиксировалась на уровне от 0,810 до 0,934 относительных единиц; в легких – от 0,292 до 0,477 относительных единиц; в печени самок крыс – от 0,209 до 0,455 относительных единиц; в селезенке – от 0,757 до 0,929 относительных единиц; в тканях головного мозга – от 0,356 до 0,923 относительных единиц.

Экспрессия *BIRC5* в опухоли, легких, печени, селезенке и головном мозге превышала показатель экспрессии животных, зараженных в меньшей дозе (5000 тахизоитов на 1 г массы тела животного) на всех сроках развития токсоплазм ($p=0,0003$). Отличия внутри группы выявлены в тканях головного мозга с максимальной экспрессией сурвивина к 42-м суткам после заражения крыс.

Экспрессия *VEGF* в опухолевой ткани самок крыс достигала от 0,386 до 0,844 относительных единиц; в легких – от 0,199 до 0,399 относительных единиц; в биоптатах печени – от 0,223 до 0,426 относительных единиц; в тканях селезенки – от 0,431 до 0,906 относительных единиц; головного мозга – от 0,420 до 0,628 относительных единиц.

Отмечен рост экспрессии гена во всех изучаемых органах на всех изучаемых сроках развития паразита по сравнению с первой серией ($p=0,0109$).

Внутригрупповой анализ показал, что в тканях глиомы наблюдался постепенный рост экспрессии с ее максимальной выраженностью на 28-е сутки после заражения. В легких и печени экспрессия достигала максимальной выраженности к 14-м суткам после инвазии, а в селезенке и головном мозге к 21-м суткам после заражения.

В ткани глиомы экспрессия *ErbB-2/HER2-*

Neu фиксировалась на уровне от 0,533 до 0,818 относительных единиц; в легких – от 0,297 до 0,547 относительных единиц; в печени крыс – от 0,218 до 0,518 относительных единиц; в селезенке – от 0,765 до 0,891 относительных единиц; в головном мозге – от 0,364 до 0,840 относительных единиц.

Отмечен достоверный рост экспрессии гена в опухоли, легких, печени, селезенке, головном мозге по сравнению с результатами крыс, зараженных в меньшей дозе ($p=0,0051$).

При внутригрупповом анализе наблюдался максимальный рост экспрессии *ErbB-2/HER2-Neu* в тканях глиомы к 42-м суткам, легких – к 28-м суткам, печени – к 42-суткам, селезенки – к 21-м суткам, головного мозга – к 35-м суткам после инвазии животных тахизоитами токсоплазм.

В тканях глиомы животных экспрессия *GLI* показала рост от 0,634 до 0,835 относительных единиц; в легких – от 0,309 до 0,733 относительных единиц; в печени – от 0,444 до 0,815 относительных единиц; в селезенке – от 0,536 до 0,679 относительных единиц; в головном мозге – от 0,722 до 0,924 относительных единиц.

Выявлен достоверный рост экспрессии *GLI* в тканях опухоли, легких, печени, селезенки и головного мозга при сравнении с данными самок крыс, зараженных в меньшей дозе.

Внутригрупповой анализ выявил максимальный уровень экспрессии гена в опухоли на 35-е сутки, в легких и печени – на 42-е сутки, в селезенке и в головном мозге – на 14-е сутки после инвазии.

Экспрессия антионкогена *TP53* в тканях глиомы после инвазии самок крыс изменялась в пределах от 0,046 до 0,215 относительных единиц; в тканях легких от 0,016 до 0,291 относительных единиц; в печени – 0,019 до 0,239 относительных единиц; в селезенке крыс – от 0,093 до 0,925 относительных единиц; в головном мозге – от 0,026 до 0,231 относительных единиц.

Анализ данных экспрессии *TP53* животных второй серии и первой серии (зараженные в меньшей дозе) показал достоверное отличие в сторону ее увеличения, а потом снижения до минимального уровня в ($p\leq 0,05$).

При внутригрупповом сравнении сила экспрессии достигала минимума к 42-м суткам в опухоли, легких, печени, головном мозге и к 35-м и 28-м суткам в тканях селезенки и головного мозга соответственно ($p\leq 0,05$).

Обсуждение

Проведенный эксперимент показал, что инвазия токсоплазмами животного во время развития опухоли приводит к повышению экспрессии сурвивина (*BIRC5*), *VEGF*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI* и снижению экспрессии антионкогена *TP53* в исследуемых образцах. Выявленные изменения экспрессии зависят от дозы заражения и стадии развития токсоплазм.

Известно, что сурвивин (*BIRC5*) – белок-ингибитор апоптоза, а именно этот процесс блокируется в опухолевых клетках. За счет этого опухолевые клетки, которые должны уничтожаться, выживают и размножаются. Экспериментально выявлено, что ген *BIRC5* имеет повышенную экспрессию в опухолевых клетках любого типа. В настоящее время определение экспрессии сурвивина является одним из важнейших процессов при установлении степени злокачественности опухоли, оценке метастазирования, разработке грамотных подходов к лечению [20].

Семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (*VEGF-A*; *VEGF-B*; *VEGF-C*; *VEGF-D*; *VEGF-E*) считается основным среди всех ангиогенных факторов в новообразовании сосудов [21]. Белки *VEGF* являются гликопротеинами, оказывающими стимуляцию процесса формирования новых кровеносных и лимфатических сосудов, увеличивающими проницаемость сосудов. Показано, что гиперэкспрессия mRNA *VEGF* и рецепторов *VEGF* (flt-1 и KDR) отмечается в эндотелиальных клетках внутриопухолевых сосудов различных карцином, что обеспечивает васкуляризацию стромы опухоли. В первичных опухолевых узлах легкого, щитовидной железы, почки, молочной железы, яичника, шейки матки, мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, а также метастатических узлах фиксируется повышенная экспрессия *VEGF*.

ErbB-2/HER2-Neu входит в состав семейства тирозинкиназных рецепторов ERBB, состоящего из четырех функционально взаимосвязанных рецепторных молекул, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Показано, что экспрессия *ErbB-2/HER2-Neu* повышает туморогенность клеток вследствие спонтанного фосфорилирования гетеродимеров, образуемых рецепторами, и включения соответствующих сигнальных каскадов, таких как MAPK и PI3K. Подавляющее

большинство исследователей сходятся на том, что активация протоонкогена *ErbB-2/HER2-Neu* ассоциирована с плохим прогнозом заболевания. Амплификация и суперэкспрессия этого гена коррелируют с прогностическими параметрами, такими как поздняя стадия заболевания, метастазирование в лимфатические узлы, низкая степень дифференцировки опухоли, высокий митотический индекс, анеуплоидность, отсутствие эстрогеновых рецепторов [21].

В 1987 году стало известно, что *GLI* высоко экспрессирован при глиоме. Так этот транскрипционный фактор получил свое название – глиома-ассоциированный онкоген. Однако на данный момент в ряде работ выяснена его роль в опухолеобразовании яичников, эндометрия, простаты и пищевода. Гиперэкспрессия *GLI* способствует агрессивности и инвазивности рака поджелудочной железы, предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, глиомы и коррелирует с неблагоприятным прогнозом пациентов [23].

Что касается изменения показателей экспрессии антионкогена *TP53*, то заражение крыс с глиомой токсоплазмой сопровождается снижением экспрессии антионкогена *TP53* в тканях глиомы, легких, печени, селезенки, головного мозга самок крыс. Изменение экспрессии *TP53* зависит от дозы заражения и стадии развития токсоплазм.

Такое изменение экспрессии может привести к негативному эффекту, так как основной функцией белка *TP53* является выполнение роли транскрипционного фактора генов, а также репарация (ДНК-экзонуклеаза). Получив сигнал об отклонениях от нормы или о структурных повреждениях, активный *TP53* может ускорять процессы репарации и защиты либо приводить к остановке клеточных делений или апоптозу. Показано, что нарушение функции гена *TP53*, сопровождающееся снижением его активности, может приводить к развитию опухолей и фиксируется в большинстве случаев злокачественных новообразований [24].

Заключение

Экспериментальный токсоплазмоз вызывает повышение экспрессии *BIRC5*, *ErbB-2/HER2-Neu*, *GLI*, *VEGF* и снижение экспрессии антионкогена *TP53*, что может привести к развитию агрессивных бластомогенных процессов в тканях млекопитающих.

Литература

1. Targeted next generation sequencing of mucosal melanomas identifies frequent NF1 and RAS mutations / I. Cosgarea [et al.] // *Oncotarget*. – 2017 Jun. – Vol. 8, N 25. – P. 40683–40692.
2. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015 / S. McGuire. – Adv. Nutr. – 2016 Mar. – Vol. 7, N 2. – P. 418–419.
3. Clinical and molecular characteristics of NF1-mutant lung cancer / A. J. Redig [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2016 Jul. – Vol. 22, N 13. – P. 3148–3156.
4. Global cancer statistics / A. Jemal [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2011 Mar-Apr. – Vol. 61, N 2. – P. 69–90.
5. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Cancer Genome Atlas Research Network / P. S. Hammerman [et al.] // *Nature*. – 2012 Sep. – Vol. 489, N 7417. – P. 519–525.
6. Transcriptome meta-analysis of lung cancer reveals recurrent aberrations in NRG1 and Hippo pathway genes / S. M. Dhanasekaran [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014 Dec. – Vol. 5. – P. 5893.
7. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in Nsmall-cell lung cancer / C. M. Rudin [et al.] // *Nat. Genet.* – 2012 Oct. – Vol. 44, N 10. – P. 1111–1116.
8. Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms / S. Partelli [et al.] // *Ann. Saudi Med.* – 2014 Jan-Feb. – Vol. 34, N 1. – P. 1–5.
9. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms / J. G. D'Haese [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014 Oct. – Vol. 20, N 38. – P. 13893–13898.
10. Metastatic neuroendocrine pancreatic tumor - case report Radu EC / A. I. Saizu [et al.] // *J. Med. Life.* – 2018 Jan-Mar. – Vol. 11, N 1. – P. 57–61.
11. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival / T. R. Halfdanarson [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008 Oct. – Vol. 19, N 10. – P. 1727–1733.
12. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis / F. M. Watzka [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2015 Apr. – Vol. 400, N 3. – P. 349–358.
13. Surgical management of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors / G. A. Shatvryan [et al.] // *Khirurgiia (Mosk.)*. – 2018. – N 1. – P. 4–9.
14. Validation of the 2010 WHO classification and a new prognostic proposal: a single centre retrospective study of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours / C. Ricci [et al.] // *Pancreatol.* – 2016 May-Jun. – Vol. 16, N 3. – P. 403–410.
15. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients / A. Scarpa [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2010 Jun. – Vol. 23, N 6. – P. 824–833.
16. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: Validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems / C. Shen [et al.] // *Oncotarget*. – 2017 Mar. – Vol. 8, N 13. – P. 22123–22134.
17. Пашинская, Е. С. Влияние *Toxoplasma gondii* на экспрессию GFAP, S 100 и индекс пролиферативной активности в тканях экспериментальной крысиной глиомы / Е. С. Пашинская, В. М. Семенов // *Вестн. ВГМУ*. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 50–58.
18. Генные механизмы возникновения раковых опухолей / В. М. Семенов [и др.] // *Здравоохранение HELTHCARE*. – 2017. – № 7. – С. 38–47.
19. Пашинская, Е. С. Паразитирование токсоплазм и его некоторые медико-биологические аспекты (обзор литературы, часть 1) / Е. С. Пашинская, В. В. Поляржин, В. М. Семенов // *Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности*. – 2018. – № 1. – С. 14–24.
20. Пашинская, Е. С. Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы C6 in situ / Е. С. Пашинская, В. В. Поляржин // *Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности*. – 2019. – № 2. – С. 50–55.
21. Li, F. Cancer therapeutics using survivin BIRC5 as a target: what can we do after over two decades of study? / F. Li, I. Aljahdali, X. Ling // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2019 Aug. – Vol. 22, N 38. – P. 368.
22. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Melincovici [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2018. – Vol. 59, N 2. – P. 455–467.
23. Cancer vaccines co-targeting HER2/Neu and IGF1R / C. De Giovanni [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2019 Apr. – Vol. 11, N 4. – P. 517.
24. Gli proteins: regulation in development and cancer / P. Niewiadomski [et al.] // *Cells*. – 2019 Feb. – Vol. 8, N 2. – P. 147.
25. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas / L. A. Donehower [et al.] // *Cell. Rep.* – 2019 Jul. – Vol. 28, N 5. – P. 1370–1384.

Поступила 06.05.2021 г.

Принята в печать 17.08.2021 г.

References

1. Cosgarea I, Ugurel S, Sucker A, Livingstone E, Zimmer L, Ziemer M, et al. Targeted next generation sequencing of mucosal melanomas identifies frequent NF1 and RAS mutations. *Oncotarget*. 2017 Jun;8(25):40683–40692. doi: 10.18632/oncotarget.16542
2. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr. 2016 Mar;7(2):418–9. doi: 10.3945/an.116.012211
3. Redig A, Capelletti M, Dahlberg SE, Sholl LM, Mach S, Fontes C, Shi Y, et al. Clinical and molecular characteristics of NF1-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Jul;22(13):3148–56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2377
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69–90. doi: 10.3322/caac.20107
5. Hammerman PS, Lawrence MS, Voet D, Jing R, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Cancer Genome Atlas Research Network*. *Nature*. 2012 Sep;489(7417):519–25. doi: 10.1038/nature11404
6. Dhanasekaran SM, Balbin OA, Chen G, Nadal E, Kalyana-

- Sundaram S, Pan J, et al. Transcriptome meta-analysis of lung cancer reveals recurrent aberrations in NRG1 and Hippo pathway genes. *Nat Commun.* 2014 Dec;5:5893. doi: 10.1038/ncomms6893
7. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z, Shames DS, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in Nsmall-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012 Oct;44(10):1111-6. doi: 10.1038/ng.2405
8. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Crippa S, Pandolfi S, Falconi M. Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Ann Saudi Med.* 2014 Jan-Feb;34(1):1-5. doi: 10.5144/0256-4947.2014.1
9. D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO, Kong B, Esposito I, Michalski CW, et al. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct;20(38):13893-8. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13893
10. Radu EC, Saizu AI, Grigorescu RR, Croitoru AE, Gheorghe C. Metastatic neuroendocrine pancreatic tumor - case report Radu EC. *J Med Life.* 2018 Jan-Mar;11(1):57-61.
11. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(10):1727-33. doi: 10.1093/annonc/mdn351
12. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Apr;400(3):349-58. doi: 10.1007/s00423-015-1277-z
13. Shatveryan GA, Karagoyozyan GA, Chardarov NK, Bagmet NN, Ratnikova NP. Surgical management of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Khirurgiia (Mosk).* 2018;(1):4-9. doi: 10.17116/hirurgia201814-9
14. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, Campana D, Ambrosini V, Pagano N, et al. Validation of the 2010 WHO classification and a new prognostic proposal: a single centre retrospective study of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours. *Pancreatol.* 2016 May-Jun;16(3):403-10. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.002
15. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol.* 2010 Jun;23(6):824-33. doi: 10.1038/modpathol.2010.58
16. Shen C, Yin Y, Chen H, Tang S, Yin X, Zhou Z, et al. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: Validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems. *Oncotarget.* 2017 Mar;8(13):22123-22134. doi: 10.18632/oncotarget.13641
17. Pashinskaia ES, Semenov VM. Effect of *Toxoplasma gondii* on GFAP, S 100 expression and proliferative activity index in experimental rat glioma tissues. *Vestn VGMU.* 2019;18(6):50-8. (In Russ.)
18. Semenov VM, Pashinskaia ES, Pobiarnzhin VV, Subbotina IA, Shliakhtunov EA. Gene mechanisms of cancer tumors. *Zdravookhranenie HELTHCARE.* 2017;(7):38-47. (In Russ.)
19. Pashinskaia ES, Pobiarnzhin VV, Semenov VM. Parasitization of toxoplasms and certain biomedical aspects (literature review, Part 1). *Med-Biol Problemy Zhiznedeiatel'nosti.* 2018;(1):14-24. (In Russ.)
20. Pashinskaia ES, Pobiarnzhin VV. Method of reproduction of experimental rat glioma S6 in situ. *Med-Biol Problemy Zhiznedeiatel'nosti.* 2019;(2):50-5. (In Russ.)
21. Li F, Aljahdali I, Ling X. Cancer therapeutics using survivin BIRC5 as a target: what can we do after over two decades of study? *J Exp Clin Cancer Res.* 2019 Aug;38(1):368. doi: 10.1186/s13046-019-1362-1
22. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Miha C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-467.
23. De Giovanni C, Landuzzi L, Palladini A, Ianzano ML, Nicoletti G, Ruzzi F, et al. Cancer vaccines co-targeting HER2/Neu and IGF1R. *Cancers (Basel).* 2019 Apr;11(4):517. doi: 10.3390/cancers11040517
24. Niewiadomski P, Niedziółka SM, Markiewicz Ł, Uspieński T, Baran B, Chojnowska K. Gli proteins: regulation in development and cancer. *Cells.* 2019 Feb;8(2):147. doi: 10.3390/cells8020147
25. Donehower LA, Soussi T, Korkut A, Liu Y, Schultz A, Cardenas M, et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas. *Cell Rep.* 2019 Jul;28(5):1370-1384.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.001

Submitted 06.05.2021

Accepted 17.08.2021

Сведения об авторах:

Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Pashinskaya E.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра биологии и фармацевтической ботаники. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Пашинская Екатерина Сергеевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Biology & Pharmaceutical Botany. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Ekaterina S. Pashinskaya.